

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. August 2000 (17.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/47584 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 417/06,
A61K 31/425, A61P 35/00, C07D 413/06, 405/06, 493/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01104

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Februar 2000 (11.02.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 07 480.1 11. Februar 1999 (11.02.1999) DE
199 54 229.5 4. November 1999 (04.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
(DE/DE); Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

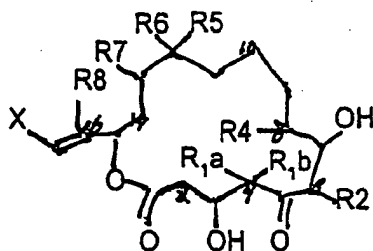
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLAR, Ulrich
(DE/DE); Isegrimstrasse 8a, D-13503 Berlin (DE).
SKUBALLA, Werner (DE/DE); Mattersburger Weg 12,
D-13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd (DE/DE);
Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE).
SCHWEDE, Wolfgang (DE/DE); Klosterheider Weg 35,
D-13467 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael (DE/DE);
Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: EPOTHILON DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND THE USE THEREOF AS PHARMACEU-
TICALS

(54) Bezeichnung: EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE
VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the novel
epothilone derivatives of general formula (I) wherein
R⁴ is hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, C₇-C₂₀ aralkyl, R⁵
is hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, C₇-C₂₀ aralkyl, R⁶, R⁷
are each a hydrogen atom, or together an additional
bond or an oxygen atom, R⁸ is a methyl group or
hydrogen, and simultaneously R^{1a} and R^{1b} together
represent a trimethylene group and X is a 2-pyridyl,
2-methyl-4-thiazolyl or 2-methyl-4-oxazolyl residue
or simultaneously R^{1a} and R^{1b} together represent a
trimethylene group, R² is a methyl, ethyl or propyl
group and X is a 2-pyridyl, 2-methyl-4-thiazolyl or

2-methyl-4-oxazolyl residue or simultaneously R^{1a} and R^{1b} each represents a methyl group, R² is a methyl, ethyl or propyl residue
and X is a 2-pyridyl, 2-methyl-4-thiazolyl or 2-methyl-4-oxazolyl residue, wherein the nitrogen and/or sulfur atom in X can be
present in oxidized form and, if R² and R⁸ each means a methyl residue, X can only be a 2-pyridyl residue which is optionally
oxidized at the nitrogen atom, including all possible stereoisomers and their mixtures. The novel compounds are useful for
producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin R⁴
Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom,
gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom, R⁸ eine Methylgruppe oder Wasserstoff, bedeuten, sowie gleichzeitig
R^{1a} und R^{1b} gemeinsam für eine Trimethylengruppe sowie X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolyl-
rest oder gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} gemeinsam für eine Trimethylengruppe, R² für eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe sowie X für
einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest oder gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe,
R² für einen Methyl-, Ethyl- oder Propyl- und X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest, wobei
das Stickstoff- und/oder Schwefelatom in X in oxidierter Form vorliegen kann und wobei, wenn R² und R⁸ jeweils einen Methylrest
bedeuten, X nur ein, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierter, 2-Pyridylrest sein kann, stehen, einschliesslich aller möglichen
Stereoisomeren sowie deren Gemische. Die neuen Verbindungen sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.



(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen**

Recherchenberichts:

28. Dezember 2000

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

- *Mit internationalem Recherchenbericht.*
- *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PL./EP 00/01104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/06 A61K31/425 A61P35/00 C07D413/06 C07D405/06
C07D493/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y Y	WO 99 02514 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 January 1999 (1999-01-21) see claims	1-3, 18-22 4-17
X,Y	WO 99 01124 A (SLOAN KETTERING INST CANCER) 14 January 1999 (1999-01-14) see claims	1-22



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2000

Date of mailing of the international search report

26.10.00

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M